

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 362 525**

21 Número de solicitud: 200930820

51 Int. Cl.:

**A61K 9/00** (2006.01)

**A61K 39/00** (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación: **08.10.2009**

43 Fecha de publicación de la solicitud: **07.07.2011**

43 Fecha de publicación del folleto de la solicitud:  
**07.07.2011**

71 Solicitante/s: **AZUREBIO, S.L.**  
**c/ Ronda de Poniente, 4**  
**28270 Tres Cantos, Madrid, ES**

72 Inventor/es: **Acosta Contreras, Niuris;**  
**García de Castro Andrews, Arcadio y**  
**García Corredeaguas, Raúl**

74 Agente: **Pons Ariño, Ángel**

54 Título: **Formulación de medicamentos en forma de agujas percutáneas penetrantes.**

57 Resumen:

Formulación de medicamentos en forma de agujas percutáneas penetrantes.

La invención se refiere a formulaciones de medicamentos para su administración en forma de agujas percutáneas penetrantes sólidas, "agujas inyectables", fabricadas mediante procesos de polimerización por adición. El proceso de polimerización implica la transformación de una fase líquida que contiene monómeros en un cuerpo sólido monolítico, que contiene el medicamento, con la forma, dureza y rigidez requeridas para ser inyectadas en el tejido subcutáneo mediante sencillos dispositivos empujadores o inyectoros. Estos procedimientos permiten la incorporación directa del medicamento a las agujas inyectables, o su incorporación en nano- o micro-partículas preformuladas para preservar la integridad y acción terapéutica del medicamento que contienen, así como de agentes modificadores de la velocidad de degradación, perfil de liberación del medicamento, dureza y rigidez, o inmunogenicidad.

ES 2 362 525 A1

**DESCRIPCIÓN**

Formulación de medicamentos en forma de agujas percutáneas penetrantes.

**5 Campo de la invención**

La invención se refiere a formulaciones de medicamentos para su administración en forma de agujas percutáneas penetrantes sólidas, “agujas inyectables”, que pueden ser inyectadas en el tejido subcutáneo mediante sencillos dispositivos empujadores o inyectores. En particular las agujas inyectables objeto de la presente invención están fabricadas mediante procesos de polimerización que permiten la incorporación de medicamentos y que producen como resultado agujas con una dureza suficiente como para atravesar la piel bajo la acción de una fuerza momentánea aplicada por un dispositivo empujador o inyector adecuado.

Estas agujas inyectables ofrecen una alternativa segura, sencilla y eficaz a los sistemas de administración percutánea de medicamentos convencionales basados en agujas hipodérmicas y jeringas, y medicamentos que requieren refrigeración durante su almacenamiento y reconstitución previa a la administración.

**Antecedentes de la invención**

Una gran cantidad de medicamentos son administrados vía parenteral mediante inyección por personal médico cualificado. Esto implica un primer paso de reconstitución del medicamento con agua estéril, un segundo paso de carga de la jeringa con un volumen apropiado del medicamento disuelto, y un tercer paso de administración al paciente mediante una aguja estéril.

Este proceso de inyección puede resultar problemático, sobre todo en lugares y condiciones donde los recursos técnicos y materiales son limitados. En particular, muchos medicamentos requieren refrigeración en su transporte y almacenamiento, y fallos en la cadena de frío resultan en la pérdida de grandes cantidades de medicamentos. Más aún, la necesidad de reconstitución con agua estéril representa también un problema en caso de contaminación o utilización de volúmenes incorrectos. Una vez administrado el medicamento, la potencial reutilización de la jeringa y aguja supone un serio riesgo de transmisión de agentes infecciosos tales como la hepatitis o el virus de inmunodeficiencia humana (VIH). Estos problemas son particularmente acuciantes en la administración de vacunas en el tercer mundo, donde la Organización Mundial de la Salud ha reconocido la necesidad de métodos alternativos (Jodar L *et al.* 1998 *Revolutionising Immunisations*. Genetic Engineering News 18-4; y Clements CJ *et al.* 2004 *Technologies that make administration of vaccines safer*. Vaccine 22:2054-2058).

En general los métodos alternativos propuestos hasta la fecha para la administración de fármacos resuelven algunos de los inconvenientes de las agujas y jeringas convencionales, pero en su mayoría no resuelven todos los problemas con una única propuesta. Un ejemplo de ello pueden ser los dispositivos de aviso de rotura de la cadena de frío mediante indicadores colorimétricos en los envoltorios. Otro ejemplo de esto lo constituyen dispositivos basados en agujas y jeringas convencionales que incorporan mecanismos de autodestrucción que evitan su posible reutilización. En general estos dispositivos resultan más costosos que las jeringas y agujas convencionales y no evitan la necesidad de refrigeración, reconstitución y administración por personal especializado. Otro abordaje, descrito por ejemplo en la patente US4891319, es la estabilización de medicamentos mediante la incorporación de excipientes, como es el caso de la trehalosa, que evitan la necesidad de la cadena de frío pero que todavía requieren su reconstitución previa a la inyección. Con el fin de evitar esta necesidad de reconstitución, la patente WO02/032402 propone suspensiones de micropartículas del fármaco estabilizado en líquidos no-acuosos que permiten su inyección. Aún así, la administración de estas suspensiones requiere dispositivos de inyección convencionales o complejos dispositivos de chorro de líquido. Otras alternativas, como la propuesta en WO97/48485, incorporan la administración de partículas que contienen el medicamento mediante dispositivos “balísticos”. Un problema de estos sistemas es la necesidad de una fuerza considerable y de sistemas de propulsión basados en potentes resortes, explosión, o chorros de líquido a alta velocidad. Difícilmente pueden administrarse de esta manera medicamentos a la profundidad requerida y mediante sencillos dispositivos desechables de bajo coste.

Un método alternativo en la administración de vacunas que en teoría evita la necesidad de refrigeración, reconstitución, agujas y dispositivos complejos, consiste en la formulación del medicamento en formatos sólidos listos para ser inyectados. Con este acercamiento cabe distinguir propuestas de “proyectiles” administrados a gran velocidad por dispositivos que asemejan armas de fuego, y propuestas de agujas penetrantes “agujas inyectables” administradas a baja velocidad por dispositivos en contacto directo con la piel. Ejemplos de administración de medicamentos mediante proyectiles se incluyen en la patente WO96/140351, que incorpora proyectiles de gran tamaño (7x5 mm) formados por una cabeza de un plástico sólido y un cuerpo cilíndrico hueco que contiene el fármaco. Como método de administración alternativo, se sugiere que el médico o veterinario lleve a cabo una incisión y empuje el proyectil manualmente. En las patentes US3948263 y US4326524 también se hace referencia a dispositivos balísticos en los que el fármaco es disparado por medio de rifles del calibre 0,25”. En particular, la patente US4326524 hace mención a la formulación del medicamento en forma de partículas sólidas y un agente cohesivo que confiere al proyectil la solidez necesaria para resistir el disparo y el posterior impacto. Los proyectiles descritos tienen un diámetro de entre 4,5 y 7,6 mm y una geometría que facilita su vuelo. Las patentes CA1019638 y US3901158 también incorporan dispositivos balísticos de plástico o cristal que se rompen con el impacto liberando el principio activo encapsulado y su aplicación para uso principalmente veterinario. En contraste con los “proyectiles”, están las “agujas inyectables” que por sus dimensiones

y dureza pueden administrarse mediante sencillos dispositivos empujadores o inyectores en contacto directo con la piel. Estas agujas, por definición, han de ser de pequeñas dimensiones, tener la dureza y rigidez necesaria para su inyección y permitir la incorporación de medicamentos. Como ejemplo, en la patente EP0139286 se describen agujas o barras administrables mediante inyección formuladas a partir de polímeros orgánicos biocompatibles (colágeno, gelatina, albúmina, quitina) y que, presumiblemente por falta de rigidez o dureza, necesitan ser administradas a través de agujas huecas. El documento hace hincapié en evitar la respuesta inmune provocada por la aguja y no propone su potencial aplicación en el campo de las vacunas. Un claro problema en la producción de agujas inyectables a partir de disoluciones acuosas u orgánicas de polímeros es la contracción de volumen resultante de la evaporación del agua o disolvente en el proceso de secado. Esto dificulta en gran medida la fabricación de agujas con las medidas deseadas. La patente WO94/22423 identifica este problema así como la necesidad de una aguja resistente, y propone como método de producción alternativo la extrusión a partir de la mezcla del principio activo con un excipiente y un polímero. Los excipientes y polímeros preferidos son aquellos solubles en medios acuosos como por ejemplo gelatina, colágeno, celulosa, agarosa o albúmina. La patente no desarrolla especialmente la aplicabilidad de las agujas inyectables en el campo de las vacunas. Asimismo, las patentes US5081156 y US4855134 describen formulaciones de interferón o indometacina que incorporan colágeno, gelatina o albúmina como excipientes y proponen formulaciones en forma de agujas o barras a partir del secado de una mezcla o la compresión de polvos. Las agujas resultantes parecen carecer de la rigidez necesaria para ser directamente inyectables ya que se describen métodos de inserción mediante cirugía, un catéter o aguja penetrante. En la patente US5542920 se describen sencillos dispositivos para la incorporación de agujas inyectables con un extremo puntiagudo y rigidez suficiente para penetrar la piel. Las agujas tienen un diámetro preferido de entre 0,2 y 0,8 mm y unos 10 a 30 mm de longitud. Los excipientes mencionados en la fabricación de las agujas son polímeros preformados como gelatina polivinilpirrolidona o ácido poli(láctico-co-glicólico). Tampoco en estos documentos se hace especial mención a su aplicación en el campo de las vacunas, ni métodos para que estas agujas resulten eficaces en la vacunación, ni la incorporación de agentes modificadores para aumentar la dureza. Asimismo, la patente US6102896 también está enfocada en el diseño de un inyector para la administración de agujas inyectables solubles que contienen medicamento. El documento una vez más reconoce la dificultad en la formulación de dichas agujas con la rigidez necesaria sin comprometer la actividad del medicamento incorporado. Como ejemplo se menciona la inconveniencia de la utilización de vidrios de fosfato o carboxilato metálico por las altas temperaturas requeridas para su fusión, y se proponen como alternativa polvos a base de azúcares que pueden ser suspendidos en un disolvente para su incorporación en tubos estrechos para la fabricación de las agujas.

Como solución técnica a la dificultad de fabricar agujas inyectables que contienen el medicamento homogéneamente disuelto o disperso y con la dureza necesaria para penetrar la piel, se han propuesto también agujas compuestas. Una realización de estas agujas inyectables compuestas se describe en la patente WO/03023773 en la que las agujas están compuestas por una punta sólida soluble, seguida por el fármaco en forma de líquido, sólido o pasta. Los materiales propuestos para la punta soluble incluyen vidrios de azúcares. El documento no proporciona soluciones técnicas para la fabricación de estas agujas compuestas, pero reconoce que las formulaciones que contienen agua residual tienen por lo general una estabilidad reducida en el tiempo. Los dispositivos descritos para la administración de las formulaciones propuestas incorporan una complejidad añadida que es de prever resulte en dispositivos de alto coste. Otra realización de agujas inyectables compuestas se describe en la patente WO96/09070 y en van de Wijdeven GGP 2002 Development and assessment of mini projectiles as drug carriers. Journal Controlled Release 85: 145-162 donde se hace uso de agujas huecas de almidón extruido que a modo de fibras huecas se rellenan con distintos fármacos y vacunas. Estas agujas compuestas son de gran tamaño y generalmente requieren inyectores de aire comprimido.

Tanto las agujas inyectables descritas hasta la fecha en las que el medicamento esta homogéneamente disperso como las agujas compuestas presentan serios inconvenientes. Por un lado la imposibilidad de fabricar agujas homogéneas que preserven la integridad del medicamento y tengan la dureza necesaria para atravesar la piel, y por otro lado, la complejidad y gran tamaño de las agujas compuestas. Es por tanto deseable encontrar una formulación biocompatible y un método de producción de agujas inyectables que permita la incorporación de medicamentos, sin comprometer su actividad biológica, y con la suficiente dureza para ser inyectadas por sencillos dispositivos empujadores o inyectores en contacto directo con la piel.

La presente invención se refiere a agujas inyectables parcial o totalmente constituidas por una matriz polimérica resultante de un proceso de polimerización en el que se incorporan medicamentos. La fabricación de agujas inyectables a partir de reacciones de polimerización descritas en la presente invención permite la rápida y efectiva incorporación del medicamento al polímero y da lugar a agujas con el tamaño, dureza y rigidez necesarios para atravesar la piel. Los procedimientos descritos en la presente invención permiten la fabricación de agujas que además del medicamento pueden contener agentes modificadores capaces de proporcionar al material resultante la dureza necesaria para poder atravesar el tejido cutáneo bajo la acción de un esfuerzo manual, modular el perfil de degradación de la matriz, el perfil de liberación, e intensificar la respuesta inmune o estabilidad del medicamento.

## Sumario de la invención

La presente invención describe agujas percutáneas penetrantes que contienen medicamentos, "agujas inyectables", fabricadas a partir de materiales polimerizables y con la dureza y rigidez suficiente para ser administradas mediante sencillos dispositivos empujadores o inyectores. Las agujas inyectables descritas, aplicadas a la administración de medicamentos, evitan la necesidad de personal cualificado, cadena de frío, reconstitución con agua estéril, y posible reutilización de agujas y jeringas. Esto es de particular interés en la salud humana, especialmente en países del tercer mundo o en caso de catástrofes humanitarias o situaciones que requieran la auto-administración de medicamentos.

Las agujas inyectables de la presente invención están compuestas por materiales resultantes de procesos de polimerización que contienen el medicamento. Durante su fabricación, las sustancias polimerizables, o el material resultante de su polimerización, son moldeados en la forma de una aguja sólida inyectable. Estos procesos de polimerización implican la transformación de una fase líquida que contiene monómeros en un cuerpo sólido monolítico, que contiene el medicamento, con la forma, dureza y rigidez requeridas para atravesar el tejido cutáneo, alcanzar el tejido subcutáneo o muscular, y liberar el medicamento *in situ*. Dichos procesos de polimerización incluyen reacciones de polimerización por adición aniónica o por adición radicalica originados por monómeros monofuncionales o multifuncionales. Los procesos de polimerización a que se refiere la presente invención permiten la incorporación directa del medicamento, o su incorporación en forma de nano- o micro- partículas formuladas para preservar la integridad y acción terapéutica del medicamento que contienen, tanto en el proceso de fabricación de la aguja inyectable como durante su posterior almacenamiento. Asimismo, durante los referidos procesos de polimerización se pueden incorporar agentes modificadores capaces de proporcionar al material resultante la dureza y rigidez necesarias, modular su velocidad de degradación, o modificar el perfil de liberación del medicamento u otros parámetros de interés.

### 15 Descripción de las figuras

Figura. 1: Representación de algunas de las posibles formulaciones de agujas inyectables, (a) - (f), en las que el medicamento está representado por el símbolo (\*). En (a) el medicamento está disuelto en la matriz que conforma la aguja; en (b) el medicamento está disperso en forma de partículas o gránulos en la matriz; en (c) se encuentra contenido en nano- o micro-partículas de un agente excipiente o estabilizante; en (d) en nano- o micro-cápsulas; en (e) la aguja incorpora además partículas de una carga o agente modificador que contribuye a aumentar la dureza de la aguja; en (f) el medicamento forma un monolito que se incorpora a la aguja inyectable.

Figura. 2: Micrografías de agujas inyectables que contienen el medicamento, a) Medicamento en disolución, b) Medicamento disperso en forma de micropartículas preformuladas.

Figura. 3: Dispositivo empujador o inyector, (a) Prototipo experimental de dispositivo inyector para la administración percutánea de las agujas, (b) Orificio de entrada y localización de la aguja inyectable tras la utilización del prototipo de dispositivo empujador-inyector sobre una manzana como modelo de tejido.

Figura. 4: Fotos de dos agujas inyectables preparadas según se ilustra en el Ejemplo 6 que incorporan  $\beta$ -galactosidasa en su formulación y han sido inmersas en un gel de agarosa conteniendo 100  $\mu\text{g/ml}$  de X-Gal. (a) Agujas en el gel inmediatamente después de la inmersión, (b) Agujas en el gel a las 24 horas de la inmersión, y (c) Agujas en el gel a las 48 horas de la inmersión.

Previamente a este ensayo de actividad, la aguja inyectable a la derecha de cada cubeta se ha mantenido durante 4 semanas a 4°C y la de la izquierda a 45°C. La coloración azul de intensidad creciente observada en el gel de agarosa demuestra la actividad enzimática de la  $\beta$ -galactosidasa sobre el substrato X-Gal y la ausencia de una diferencia apreciable entre la aguja mantenida previamente a 4°C y a 45°C.

### Descripción detallada de la invención

El término “medicamento”, tal y como se usa en esta memoria, hace referencia a cualquier sustancia usada para prevención, diagnóstico, alivio, tratamiento o curación de enfermedades en el hombre y los animales. En el contexto de la presente invención se refiere a entidades químicas o biológicas, entre ellas pero sin limitarnos, a moléculas pequeñas, ADN, ARN, proteínas, virus, partículas pseudovirales, bacterias, protozoos, fármacos, vacunas, antígenos, hormonas, toxinas, y/o factores de crecimiento.

El término “agujas inyectables” se refiere a agujas con un diámetro menor de 5 mm, preferiblemente entre 0,2 y 2 mm, con una longitud de menos de 15 mm, preferiblemente entre 1 y 10 mm, con una proporción de aspecto comprendida entre 1 y 20, preferiblemente entre 2 y 10, y que son capaces de penetrar la piel y administrar un medicamento con el auxilio de un dispositivo empujador o inyector apropiado. Se incluyen, sin limitación, las agujas inyectables representadas en la Figura 1.

La presente invención se refiere a agujas inyectables parcial o totalmente constituidas por una matriz polimérica resultante de un proceso de polimerización en el que se incorpora un medicamento. Las agujas inyectables de la presente invención contienen al menos un 20% en masa del polímero resultante del proceso de polimerización. En una realización preferida, y sin limitación, la aguja inyectable contiene entre 30 y 90% en masa de la matriz polimérica resultante del proceso de polimerización. La administración del medicamento contenido en las agujas inyectables objeto de esta invención se produce mediante la degradación o disgregación total o parcial de la matriz polimérica que constituye las agujas una vez insertadas en el tejido subcutáneo o muscular. En la presente invención la formulación de medicamentos en la matriz polimérica se lleva a cabo mediante su incorporación a uno o más monómeros y posterior polimerización por adición, ya sea por iniciación química o fotoquímica, durante la conformación de la aguja inyectable. Los monómeros que dan lugar a estas reacciones de polimerización por adición incluyen, sin limitación, monómeros de adición aniónica y monómeros de adición radicalica. Estos monómeros pueden ser tanto monofuncionales para dar origen a polímeros lineales, como multifuncionales para dar origen a polímeros entrecruzados.

Entre los polímeros por adición originados por monómeros monofuncionales se incluyen, sin limitación: a) polímeros de adición aniónica tales como policianoacrilatos, entre ellos los policianoacrilatos de alquilo donde el grupo alquilo puede ser metilo, etilo, butilo y/o octilo, y b) polímeros de adición radicalica tales como los poliácridatos, entre ellos ácido poliácrido, y/o poliácridatos alcalinos, alcalino-térreos o de amonio la poliácridamida, la poli-N-isopropilacrilamida; los polimetacrilatos, entre ellos ácido polimetacrílico, polimetacrilatos alcalinos, alcalino-térreos o de amonio, polimetacrilato de 2-hidroxipropilo, polimetacrilato de (2-dimetilamino)etilo, polimetacrilato de 1-glicerol, polimetacrilamida; y/o los polivinílicos entre ellos poli-N-vinilpirrolidona. Entre los polímeros por adición originados por monómeros multifuncionales se incluyen, sin limitación: a) polidiacrilatos tales como polidiacrilato de dietilenglicol, polidiacrilato de etilenglicol, polidiacrilato de 1,4-fenileno, polidiacrilato de 1,4 butanodiol, poli-N,N'-metilbisacrilamida; b) politriacrilatos tales como politriacrilato de 1,1,1-trimetilolpropano, politriacrilato de pentaeritritol; c) polidimetacrilatos tales como polidimetacrilato de dietilenglicol, polidimetacrilato de dipropilenglicol, polidimetacrilato de etilenglicol, polidimetacrilato de trietilenglicol, polidimetacrilato de tetraetilenglicol, poli(bis-GMA), polidimetacrilato de glicidilo; y/o d) politrimetacrilatos tales como politrimetacrilato de 1,1,1-trimetilolpropano, politrimetacrilato de pentaeritritol.

El empleo de monómeros monofuncionales en la composición de la matriz polimérica da lugar a polímeros lineales que pueden disolverse o degradarse una vez inyectadas las agujas por acción del entorno fisiológico en el lugar de inyección. Alternativamente, el empleo de monómeros multifuncionales en la composición de la matriz polimérica da lugar a polímeros entrecruzados, generalmente insolubles y poco biodegradables en el entorno fisiológico. Se incluye también el uso de monómeros multifuncionales con grupos funcionales hidrolizables tales que generan polímeros entrecruzados que pueden ser biodegradados en el entorno fisiológico, entre ellos, sin limitación, oligómeros, polímeros o copolímeros de bajo peso molecular policondensados y biodegradables, con grupos funcionales en los extremos de cadena capaces de polimerizar por vía radicalica y originan un retículo polimérico entrecruzado y biodegradable a la vez.

Los polímeros de adición y sus correspondientes monómeros pueden usarse como agentes únicos en la formación de la matriz polimérica, o en combinación de cualquiera de ellos. Tal y como queda ilustrado sin limitación en el Ejemplo 1, el uso de estos monómeros permite la fabricación de agujas inyectables sólidas evitando el uso de disolventes y/o altas temperaturas que pueden degradar el medicamento, y con capacidad penetrante suficiente para atravesar la piel y liberar los medicamentos que contienen. La selección de los monómeros permite modular el grado de biodegradabilidad, dureza y rigidez de la matriz polimérica que constituye las agujas inyectables.

En una realización de la presente invención además del medicamento, se disuelven o dispersan con el monómero o mezcla de monómeros uno o más agentes modificadores. La presencia de estos agentes modificadores en la etapa de conformación de la aguja resulta en su incorporación a la matriz polimérica resultante de la reacción de polimerización. Estos agentes modificadores incluyen, sin limitación, polímeros, partículas solubles, agentes surfactantes y cargas de refuerzo. La incorporación de polímeros modificadores está ilustrada sin limitación por el Ejemplo 2. Estos polímeros modificadores pueden ser tanto los polímeros de adición aniónica o radicalica anteriormente mencionados, como polímeros de condensación y/o polímeros naturales. Entre los polímeros de condensación se incluyen, sin limitación, ácido poliláctico, ácido poliglicólico, copolímero de ácido láctico y glicólico, policaprolactona, polietilenglicol, ácido polihidroxibutírico, ácido polivalérico, y/o copolímeros de ácido hidroxibutírico y ácido valérico, y/o combinaciones de estos. Entre los polímeros naturales se incluyen, sin limitación, celulosa, quitosano, almidón, gelatinas, colágenos, fibronectina, ácido hialurónico, guar, agar, xantano, agarosa, ácido algínico o alginatos, y derivados y/o combinaciones de cualquiera ellos. Estos polímeros modificadores favorecen el hinchamiento y degradación de la matriz polimérica que constituye la aguja inyectable y contribuyen a la liberación del medicamento.

La incorporación en las agujas inyectables de partículas solubles y/o agentes surfactantes modificadores queda ilustrada, sin limitación, por el Ejemplo 3. Entre la partículas solubles modificadoras empleadas se incluyen, sin limitación, partículas de sales solubles como hidrógenocarbonato de sodio, hidrógenocarbonato de potasio, ácido cítrico, citrato de sodio, citrato de potasio, ácido láctico, lactato cálcico, lactato de sodio, lactato de potasio, hidrógenofosfato de sodio, hidrógenofosfato de potasio, dihidrógenofosfato de sodio, dihidrógenofosfato de potasio y/o partículas de azúcares solubles como monosacáridos, disacáridos y derivados solubles de estos, alcoholes de azúcar, como por ejemplo, eritrosa, treosa, rafinosa, ribosa, arabinosa, xilosa, lixosa, alosa, altrosa, glucosa, gulosa, mañosa, idosa, galactosa, talosa, dihidroxiacetona, eritrol, ribulosa, xilulosa, psicosa, fructosa, sorbosa, tagatosa, sacarosa, lactosa, maltosa, isomaltosa, trehalosa, celobiosa, eritritol, treitol, arabitól, xilitol, ribitol, manitol, sorbitol, dulcitol, iditol, maltitol, lactitol. El uso de estas partículas solubles modificadoras contribuye a la creación de poros en la matriz polimérica una vez disueltas las partículas y por lo tanto a una más rápida degradación o disgregación de la matriz polimérica y liberación del medicamento. Entre los agentes surfactantes modificadores se incluyen, sin limitación, surfactantes aniónicos tales como dodecilsulfato de sodio, sales de fórmula general RCOOX, donde X=Na, K, NH<sub>4</sub>, y R=cadena hidrogenocarbonada de 10 a 20 átomos de carbono; surfactantes catiónicos tales como cetrimida, cloruro de benzalconio; surfactantes switteriónicos tales como lecitina; surfactantes no iónicos tales como ésteres de sorbitol, derivados etoxilados de ésteres de sorbitol, monoéteres de glicol polioxiethylados; surfactantes poliméricos tales como los copolímeros de polioxiethyleno y polioxiisopropileno. El uso de estos agentes surfactantes modificadores facilita la difusión de los fluidos del entorno fisiológico hacia el interior de la matriz polimérica y el transporte del medicamento hacia el medio fisiológico. La presencia de estos agentes surfactantes modificadores en la etapa de conformación de la matriz polimérica facilita también la disolución o dispersión de otros agentes modificadores en la mezcla de monómeros y una mayor fluidez de esta, facilitando su incorporación a moldes para posterior polimerización.

## ES 2 362 525 A1

La adecuada selección de los agentes modificadores incorporados a la disolución de monómeros permite modular la dureza o rigidez y velocidad de degradación de la aguja inyectable y/o la velocidad de liberación del medicamento.

5 En otra realización de la presente invención, ilustrada sin limitación por el Ejemplo 4, las agujas inyectables incorporan como agentes modificadores materiales en forma de partículas o fibras como cargas de refuerzo que contribuyen a una mayor dureza y/o rigidez de las agujas. Estas partículas o fibras están homogéneamente dispersas en la matriz polimérica para dar lugar a un material compuesto en el que la matriz polimérica constituye la fase continua. Los materiales que constituyen las cargas de refuerzo pueden ser, sin limitación, óxidos metálicos, biovidrios de composición  
10 variada, sales de calcio u otros metales, preferiblemente carbonatos, fosfatos, silicatos, aluminatos o circonatos. La proporción de aspecto de las fibras o partículas de refuerzo se encuentra entre 0,5 y 100, más preferiblemente entre 1 y 20. La fracción en volumen de la carga de refuerzo en forma de partículas o fibras que se emplea en la constitución de las agujas está comprendida entre 0,03 y 0,5, preferiblemente y sin limitación entre 0,05 y 0,3. Las partículas o  
15 fibras empleadas como carga de refuerzo se pueden incorporar tal cual a la matriz polimérica o previamente tratadas superficialmente con agentes de acoplamiento que mejoran su compatibilidad con la matriz polimérica e incrementan su acción de refuerzo. En calidad de agentes de acoplamiento para el tratamiento superficial de las cargas de refuerzo que pueden emplear, sin limitación, silanos y ácidos orgánicos y su sales.

En la presente invención el medicamento se incorpora a los componentes de la aguja inyectable previamente a la  
20 reacción de polimerización. Dependiendo del producto final deseado, el medicamento puede incorporarse en diferentes formas a la matriz polimérica que constituye la aguja inyectable como queda representado, sin limitación, en las Figuras 1 y 2. En una realización de la presente invención, el medicamento se encuentra disuelto en la matriz polimérica. La formación de agujas mediante la incorporación del medicamento en disolución a los componentes de la reacción de polimerización queda ilustrada, sin limitación, en el Ejemplo 5. La incorporación del medicamento en disolución en  
25 los monómeros y otros componentes de la reacción de polimerización puede facilitarse mediante el uso de monómeros con la polaridad adecuada, de disolventes y/o de agentes surfactantes. En ciertos casos, la disolución del medicamento puede resultar en la parcial inactivación del medicamento por exposición a los componentes de la reacción de polimerización, o resultante del proceso de polimerización. Esto puede paliarse mediante la incorporación de surfactantes u otros agentes, como proteínas, que de alguna forma se asocian al medicamento para proporcionar cierta protección.  
30 En una realización preferida de esta invención, la exposición y potencial inactivación del medicamento durante el proceso de polimerización se reduce mediante la incorporación del medicamento a la matriz polimérica en forma de una suspensión de partículas o fragmentos de mayor tamaño, incluso como un monolito alargado longitudinal al cuerpo de la aguja. En esta realización se dan preferencia a monómeros y otros componentes de la reacción, como disolventes, en los que el medicamento no es soluble. La adición de surfactantes a los componentes de la reacción de polimerización puede contribuir también a reducir el contacto directo del medicamento en suspensión con los componentes de la  
35 reacción de polimerización y prevenir su posible degradación.

En una realización preferida de la presente invención, ilustrada sin limitación en el Ejemplo 6 y 7, el medicamento se incorpora a partículas sólidas preformuladas para contener el medicamento e insolubles en los componentes de la  
40 reacción de polimerización. Las partículas preformuladas para contener el medicamento tienen un diámetro preferente entre 0,02 y 500  $\mu\text{m}$ , más preferiblemente entre 0,1 y 100  $\mu\text{m}$  y su incorporación a la reacción de polimerización resulta en una aguja inyectable sólida compuesta por un polímero sólido conteniendo a su vez las partículas sólidas preformuladas para contener medicamento. La preformulación de las partículas conteniendo el medicamento puede llevarse a cabo mediante el uso de excipientes comúnmente utilizados en la formulación y estabilización de medica-  
45 mentos como por ejemplo, y sin limitación, azúcares, alcoholes de azúcar, aminoácidos, proteínas, o combinaciones de ellos, entre los agentes estabilizantes preferidos se incluyen manitol, sacarosa, dextrosa, xilitol, eritritol, fructosa, maíosa, maltotriosa, lactosa, lactobiosa, arabinosa, xilosa, ribosa, galactosa, rabinosa, trehalosa, lactato cálcico, ectoína, hidroxietoína, albúmina, ovoalbúmina, colágeno, caseína, prolina, arginina, dextrano, alginatos, ácido hialurónico. Asimismo, las partículas preformuladas para contener el medicamento pueden contener agentes surfac-  
50 tantes que contribuyen a la disolución del medicamento durante el proceso de preformulación o que proporcionan un recubrimiento de la partícula pudiendo llegar a formar una cápsula. La presencia de agentes surfactantes en la superficie de la partícula facilita la dispersión de las partículas en los componentes de la reacción de polimerización y evita la prematura polimerización en la fabricación de la aguja inyectable por contacto de los monómeros con radicales iniciadores presentes en la superficie de la partícula. La preformulación del medicamento en partículas conteniendo  
55 el medicamento puede llevarse a cabo mediante procedimientos habituales de formulación, como secado por vacío o liofilización y posterior pulverización, "spray drying", "electrospinning", granulación, etc. La inclusión del medicamento en partículas preformuladas proporciona estabilidad a largo plazo y evita la posible degradación resultante del contacto directo con los componentes de la reacción. Asimismo, la incorporación del medicamento a las agujas inyectables en forma de partículas rápidamente solubles permite modular el perfil de degradación de la aguja inyectable y  
60 de liberación del medicamento.

Con frecuencia puede ser deseable que las agujas inyectables tengan una constitución tal que provoque una respuesta inmune local moderada por parte del organismo receptor con el fin de potenciar la acción biológica esperada del medicamento. Tal y como queda ilustrado sin limitación por los Ejemplos 7 y 13, esto es especialmente deseable  
65 en la administración de vacunas. Con ese fin se pueden incorporar en las agujas inyectables agentes que contribuyan a una mayor respuesta inmune, entre ellos, sin limitación, incluyen fosfato e hidróxido de aluminio, fosfato de calcio, saponinas, proteosomas, complejos inmunoestimulantes (ISCom), ácido micólico y micolatos, avridina, vitamina A, vitamina E, halogenuros de dimetildiocetadecilamonio (DDA), muramil dipéptido y tripéptido, lípido A monofosfo-

## ES 2 362 525 A1

rilado, dimicolato de trehalosa, oligodeoxinucleotidos con motivos CpG, liposomas, citocinas, glucanos, dextranas, lentinanos, glucomananos, galactomananos, acemanano, interferón, interleucinas, virosomas, toxinas bacterianas, levamisol, etc. Los agentes adyuvantes pueden incorporarse en disolución, suspensión, en forma de partículas sólidas, micropartículas, nanopartículas, y con agentes estabilizantes. Más aún, los polímeros y agentes modificadores incluidos en formulaciones de vacunas en forma de las agujas inyectables de la presente invención pueden contribuir magnificar la respuesta inmune.

La incorporación de disolventes al proceso de fabricación de las agujas inyectables puede facilitar la disolución del los distintos componentes de la reacción de polimerización, y de los agentes modificadores, surfactantes, agentes adyuvantes y el medicamento en cualquiera de sus formas, y facilitar su incorporación a un molde o su extrusión a través de una boquilla. Para evitar la posible degradación del medicamento por contacto directo con el disolvente, los disolventes de uso preferente son aquellos que no disuelven las partículas de medicamento o partículas preformuladas para contener el medicamento. Ejemplos de estos disolventes incluyen, sin restricción, acetona, cloroformo, dimetil-sulfóxido, acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de n-propilo, acetato de iso-propilo, acetato de n-butilo, acetato de iso-butilo, n-hexano, n-heptano, dimetilformamida, diclorometano, 1,2-propanodiol, n-propanol, iso-propanol, n-butanol, iso-butanol, etc. Estos disolventes solo se incorporan a los componentes de la reacción de polimerización y se eliminan totalmente por evaporación, no entrando a formar parte de la composición final de la matriz de la aguja inyectable. La cantidad a emplear de estos disolventes está limitada por las variaciones dimensionales asociadas a su evaporación durante la fabricación de las agujas.

La fabricación de la aguja inyectable puede llevarse a cabo siguiendo distintos procedimientos que incluyen, sin limitación, vaciado en molde, extrusión, troquelado y prensado, o combinaciones de estos procedimientos.

El procedimiento de vaciado en molde ilustrado, sin limitación, por los Ejemplos 1 a 7 se caracteriza por la preparación de una pasta más o menos fluida que se vierte en un molde donde ocurre el proceso de polimerización que solidifica la pasta y la aguja inyectable adquiere su forma definitiva. El procedimiento de extrusión, ilustrado sin limitación, por los Ejemplos 9 y 10, consiste en la preparación de una pasta plástica y poco fluida que, mediante aplicación de presión, se hace pasar por una boquilla con la sección transversal deseada de la aguja final. Los hilos así obtenidos se polimerizan para fijar la sección y dimensiones finales de las agujas. El procedimiento de troquelado, ilustrado, sin limitación, en el Ejemplo 11 se caracteriza por la conformación final de la aguja mediante la aplicación de presión a un material sólido en un troquel. El Ejemplo 12 ilustra, sin limitación, el procedimiento de prensado, caracterizado por la conformación de un material pulverulento en un molde mediante la aplicación de presión y su posterior impregnación por un monómero o disolución de monómeros, que finalmente polimerizan para conferir la dureza necesaria al polvo prensado. La combinación de dos o más de los procedimientos básicos de fabricación de las agujas se ilustra, sin limitación, en el Ejemplo 13, en el cual se combinan los procedimientos de prensado y vaciado en molde. En una forma preferida de la presente invención el molde en el que se lleva a cabo la reacción de polimerización y da forma final a la aguja inyectable, hace el papel de funda y junto con la aguja se carga directamente en el cabezal del dispositivo empujador o inyector. En una realización las agujas inyectables se cortan a la longitud deseada mientras están todavía contenidas en el molde. Tal y como queda ilustrado, sin limitación, en los Ejemplos 3 a 5, el corte puede realizarse oblicuamente para dar lugar a una punta con mayor rigidez y poder de penetración.

El elemento común a todos los procesos de fabricación de las agujas inyectables objeto de la presente invención es la reacción de polimerización mediante la cual se confiere a la aguja inyectable la dureza y rigidez necesarias para su inyección percutánea mediante un sencillo dispositivo empujador o inyector ilustrado, sin limitación, en la Figura 3. La reacción de polimerización puede ser iniciada por vía química o por vía fotoquímica.

Los procedimientos que emplean reacciones de polimerización iniciadas por vía química se ilustran, sin limitación, por los Ejemplos 1-5 y 7-9 y se caracterizan porque la reacción es iniciada por una entidad química capaz de generar espontáneamente aniones o radicales libres capaces de adicionarse al monómero e iniciar la reacción de poliadición aniónica o radicalica. A su vez, los procedimientos basados en reacciones de polimerización iniciadas por vía fotoquímica ilustrados, sin limitación, en los Ejemplos 6, 10 y 13, están caracterizados porque la reacción de polimerización se inicia por la irradiación con luz de determinada longitud de onda que induce la excitación de una especie química que conduce a la formación de un radical libre capaz de adicionarse al monómero e iniciar la reacción de poliadición radicalica.

La aplicación de estos procesos de polimerización en la fabricación de agujas inyectables según la presente invención no requiere altas temperaturas y permite el uso de condiciones en las que se mantiene la integridad del medicamento. Estos procesos de fabricación dan lugar a agujas inyectables sólidas que pueden contener agentes estabilizantes que evitan la degradación del medicamento durante su almacenamiento a largo plazo a temperatura ambiente, evitando así la necesidad de refrigeración habitual en una gran mayoría de medicamentos de administración parenteral.

Las formulaciones y los procedimientos descritos en la presente invención permiten la eficaz incorporación de medicamentos a agujas inyectables con la rigidez o dureza suficiente para ser inyectadas percutáneamente mediante sencillos dispositivos empujadores o inyectoros. Estas agujas inyectables son de aplicación médica y veterinaria y de especial interés en lugares del mundo o situaciones sanitarias donde el uso de agujas hipodérmicas y medicamentos precederos que requieren refrigeración representa un serio problema de salud.

## ES 2 362 525 A1

Otro aspecto de la invención se refiere al uso de la aguja de la invención en la elaboración de un medicamento. Una realización preferida de este aspecto de la invención, se refiere al uso de la aguja de la invención en la elaboración de un medicamento para administración subcutánea.

5 Otro aspecto de la invención se refiere a un conjunto que comprende la aguja inyectable de la invención y un dispositivo empujador o inyector. Existen numerosos dispositivos empujadores o inyectores que son conocidos en el estado de la técnica por los técnicos en la materia. Dicho conjunto, también denominado kit of parts, comprende los elementos necesarios para administrar el medicamento, por lo que otro aspecto de la invención se refiere al uso del conjunto que comprende la aguja inyectable de la invención y un dispositivo empujador o inyector para la elaboración de un medicamento o un producto sanitario. En una realización preferida de este aspecto de la invención, la administración del medicamento se realiza por vía subcutánea.

### Ejemplos

15 Ejemplo 1

#### *Fabricación de agujas inyectables a partir de diferentes monómeros y combinaciones*

20 Para la fabricación de agujas inyectables se toma 1 ml del monómero o mezcla de monómeros listados en la Tabla 1, y se mezcla con 250 mg de Azul de Coomassie R-250 en polvo como modelo de medicamento. En el caso de los monómeros de adición radicalica se incorpora a la mezcla un 3% de peróxido de benzoilo como iniciador y un 0,5% de alcohol N,N-dimetilamino bencílico como co-iniciador.

25 La mezcla líquida resultante se introduce por aspiración en tubo de teflón de 1 mm de diámetro interior y se deja polimerizar durante 24 horas. Una vez concluido el proceso de polimerización el tubo de teflón se corta en secciones de 3 mm de longitud y las secciones conteniendo las agujas inyectables se cargan en un sencillo dispositivo inyector o empujador apropiado representado en la Figura 3. La acción del dispositivo empujador-inyector permite la inyección de las agujas inyectables en un modelo de tejido. Las agujas inyectables se incuban en 5 ml de suero fisiológico tamponado (pH 7,4) durante una semana a 37°C. A diferentes intervalos de tiempo se extraen alícuotas de 500 µl de suero sobrenadante y se repone la misma cantidad de suero fresco. Se determina la absorbancia de la muestra a 590 nm y se calcula la cantidad del modelo de medicamento liberado por comparación con una curva de calibración. Al concluir el período de incubación se determina la pérdida de masa seca de las agujas como medida de la degradación de la aguja inyectable. La incorporación de diferentes monómeros resulta en distintos perfiles de liberación del modelo de medicamento y de degradación de las agujas inyectables.

40 (Tabla pasa a página siguiente)

45

50

55

60

65



ES 2 362 525 A1

TABLA 1

	Monómeros	Liberación	Degradación
5	<b>MONÓMEROS DE ADICIÓN ANIÓNICA</b>		
	Cianoacrilato de metilo	+++	+++
10	Cianoacrilato de etilo	+++	++++
	Cianoacrilato de butilo	++	++
	Cianoacrilato de octilo	++	++
15	<b>MONÓMEROS DE ADICIÓN RADICÁLICA</b>		
	Ácido acrílico	+++++	+++++
20	Acrilamida	+++++	+++++
	N-Isopropilacrilamida	+++++	++++
	Ácido Metacrílico	+++++	+++++
25	Metacrilato de 2-hidroxiapropilo	+++	+++
	Metacrilato de 2-hidroxietilo	+++	+++
30	Metacrilato de (2-dimetilamino)etilo	++++	++++
	Metacrilamida	++++	++++
	N-vinyl-2-pirrolidona	+++++	+++++
35	N,N'-metilenbisacrilamida	++++	+
	Diacrilato de dietilenglicol,	+++	+
40	Triacrilato de 1,1,1-trimetilolpropano	++	+
	Dimetacrilato de trietilenglicol	+	+
	Bis-GMA	+	+
45	Trimetacrilato de pentaeritritol	+	+
	<b>COMBINACIONES DE MONOMEROS</b>		
	Cianoacrilato de etilo / Cianoacrilato de butilo 1:1	+++	++
50	Ácido acrílico / N-vinyl-2-pirrolidona 1:1	+++++	+++++
55	Dimetacrilato de trietilenglicol / Bis-GMA / Metacrilato de (2-dimetilamino)etilo 1:1:1	++	+

Ejemplo 2

60 *Incorporación de polímeros modificadores en las agujas inyectables*

65 Para la incorporación de polímeros modificadores en agujas inyectables se disuelven 80 mg de ácido poli(láctico-co-glicólico) (50:50), o de policaprolactona, en 280  $\mu$ l de acetato de etilo. A esta disolución se añaden 1ml de cianoacrilato de etilo y 250 mg de Azul de Coomassie R-250 en polvo como modelo de medicamento. Se homogeneiza la mezcla y se introduce por aspiración en tubo de teflón de 1 mm de diámetro interior y se deja polimerizar durante 24 horas. Una vez concluido el proceso de polimerización el tubo de teflón se corta en secciones de 3 mm de longitud para dar lugar a agujas inyectables. La incorporación de los polímeros modificadores da lugar a agujas sólidas inyectables que se hinchan por absorción de fluido y degradan más rápidamente en medio fisiológico simulado. La disolución

## ES 2 362 525 A1

previa del polímero modificador, ácido poli(láctico-co-glicólico) o de la policaprolactona, en el acetato de etilo facilita su disolución en el monómero y también la extracción de la aguja inyectable del molde que la contiene tras la reacción de polimerización.

### 5 Ejemplo 3

*Agujas inyectables incorporando partículas solubles y agentes surfactantes modificadores*

Para la incorporación de partículas solubles y agentes surfactantes modificadores en agujas inyectables se dispersan 50 mg de partículas de manitol de 25  $\mu\text{m}$  de diámetro medio como partículas solubles modificadoras, y 250 mg de Azul de Coomassie R-250 en polvo como modelo de medicamento, en 1 ml de cianoacrilato de octilo. El procedimiento se repite, añadiendo además 10  $\mu\text{l}$  de polisorbato-20 como agente surfactante modificador. Se homogeneizan las mezclas y se introducen por aspiración en tubo de teflón de 1 mm de diámetro interior y se dejan polimerizar durante 24 horas. Una vez concluido el proceso de polimerización el tubo de teflón se corta de forma alterna a 45° o a 90° en secciones de 3 mm de longitud para dar lugar a agujas inyectables con un extremo punzante. Las agujas inyectables resultantes se comparan con agujas preparadas por el mismo procedimiento pero en ausencia de partículas solubles y agentes surfactantes modificadores. Para esto, las agujas sólidas inyectables se incuban en 5 ml de suero fisiológico tamponado (pH 7,4) durante una semana a 37°C. La incorporación de las partículas solubles da lugar a agujas sólidas inyectables que tras la incubación desarrollan una macroporosidad resultante de la disolución de las partículas de manitol y una liberación más rápida del modelo de medicamento en comparación con el control. La incorporación del agente surfactante origina una mezcla de monómeros, partículas y modelo de medicamento con una fluidez apreciablemente mayor, y una liberación más rápida del modelo de medicamento, que la de las partículas sin surfactante y el control.

### Ejemplo 4

*Incorporación de cargas de refuerzo que contribuyen a una mayor dureza de las agujas inyectables*

Para la incorporación de cargas de refuerzo como agentes modificadores que aumentan la dureza de las agujas inyectables, se mezclan 180  $\mu\text{l}$  de cianoacrilato de butilo, 2  $\mu\text{l}$  de surfactante Pluronic® F-68 y 25 mg de Azul de Coomassie R-250 en polvo como modelo de medicamento. A la mezcla resultante se adicionan 0, 20 y 40 mg de Aerosil DT4 (microsilíce tratada con silano metacrílico), como carga de refuerzo para obtener una mayor dureza y rigidez. La pasta fluida se inyecta a presión en tubo de teflón de 1 mm de diámetro interior y se deja polimerizar durante 24 horas. Una vez concluido el proceso de polimerización el tubo de teflón se corta de forma alterna a 45° o a 90° en secciones de 3 mm de longitud y se extraen las agujas inyectables formadas. La incorporación de Aerosil DT4 como agente de refuerzo resulta en una dureza claramente superior a la de agujas inyectables preparadas sin Aerosil DT4, directamente proporcional al contenido de la carga de refuerzo.

### Ejemplo 5

*Aguja inyectable conteniendo el medicamento en disolución*

Para la incorporación en agujas inyectables de acetato de leuprolida como modelo de medicamento en disolución, se disuelven 50 mg de acetato de leuprolida en una mezcla de 200  $\mu\text{l}$  de ácido acrílico y 300  $\mu\text{l}$  de diacrilato de dietilenglicol. A la disolución resultante se añaden 7,5 mg de alcohol N,N-dimetilamino y bencílico y 7,5 mg de peróxido de benzoilo, y se mezcla bien. La mezcla líquida resultante se carga por aspiración en tubos cilíndricos de teflón de 1 mm de diámetro interior y se deja polimerizar durante 24 h a temperatura ambiente. El tubo se corta en secciones de 3 mm de longitud de forma alterna a 45° o a 90° y se extraen las agujas inyectables punzantes formadas. Se examinan en el microscopio electrónico de barrido y se observa que la matriz polimérica que compone las agujas es totalmente homogénea y no se observan partículas de medicamento, estando este totalmente disuelto en la matriz. Asimismo, se cargan las secciones de 3 mm contenidas en el molde de teflón a modo de funda, en un sencillo dispositivo empujador o inyector. La acción del dispositivo empujador-inyector permite la inyección de las agujas inyectables en un modelo de tejido. Las agujas inyectables se incuban en 5 ml de suero fisiológico tamponado (pH 7,4) durante una semana a 37°C al cabo de la cual se determina la cantidad liberada de acetato de leuprolida mediante cromatografía líquida de alta presión de fase reversa (RP-HPLC) con detector UV-Vis (280 nm). Se encuentra una liberación del 88% de la cantidad del modelo de medicamento inicialmente incorporado en la aguja.

### Ejemplo 6

*Agujas inyectables conteniendo  $\beta$ -galactosidasa contenida en partículas solubles de trehalosa*

Se preformulan partículas con un intervalo de tamaño entre 1 y 10  $\mu\text{m}$  mediante "spray drying" con un contenido final de 98% trehalosa, 2% polivinilpirrolidona, y 100 mU/g de  $\beta$ -galactosidasa como modelo de medicamento. Se mezclan íntimamente 200 mg de partículas y 200 mg de Aerosil® DT4 (microsilíce tratada con silano metacrílico) con 1 ml de una solución de 70% de bis-GMA, 29% de metacrilato de 2-hidroxi-etilo, 0,7% de metacrilato de (2-dimetilamino)etilo y 0,2% de canforquinona y la mezcla se inyecta en un tubo de silicona transparente de 1 mm de diámetro interior. La mezcla se fotopolimeriza mediante irradiación con una lámpara azul-violeta durante 10 minutos. El tubo de silicona con el material polimerizado se corta en secciones de 7 mm de longitud, de los cuales se extraen las agujas inyectables sólidas.

## ES 2 362 525 A1

Algunas agujas inyectables así obtenidas se incuban a 4 y 45°C durante 4 semanas. Las agujas recién preparadas, e incubadas a 4 y 45°C se insertan en un gel de agarosa al 2% conteniendo 100 µg/ml de X-Gal (5-bromo-4-cloro-3-indolil-β-D-galactopiranosido). A los pocos minutos se observa una coloración azul en las inmediaciones de las agujas debido a la liberación de la β-galactosidasa y su transformación por la acción de la X-Gal, tal y como queda ilustrado en la Figura 4.

La capacidad de inducir la coloración azul en la inmediación de las agujas recién preparadas no es diferente de las agujas incubadas a 4 y 45°C, lo que denota la efectiva estabilización del modelo de medicamento.

### 10 Ejemplo 7

#### *Agujas inyectables conteniendo vacuna de hepatitis B en partículas de trehalosa*

Se preformulan polvos mediante “spray-dry” con una composición final de 87,5% trehalosa, 9% lactato cálcico, 1% de polivinilpirrolidona, 1% de Tween® 80 como agente surfactante y 1,5% de antígeno de superficie de Hepatitis B (HBsAg) adsorbido a hidróxido de aluminio como adyuvante. Se toman 140 mg de ácido poli(láctico-co-glicólico) 50:50 y se disuelven en 500 µl de acetato de etilo, se añaden 500 mg del polvo preformulado conteniendo el HBsAg y se mezcla bien. Finalmente se añaden 1800 µl de cianoacrilato de etilo, se mezcla rápidamente y la mezcla se inyecta en un tubo de teflón de 1 mm de diámetro interior y se deja polimerizar a temperatura ambiente durante 24 h. El tubo de teflón con el material polimerizado se corta en secciones de 3 mm de longitud, de los cuales se extraen las agujas inyectables sólidas. Una parte de las agujas así obtenidas se mantienen a 4 y 37 durante un mes. Se compara la inmunogenicidad de las agujas inyectables recién preparadas, y después de almacenadas durante 1 mes a 4 y 37°C, con la vacuna Recombivax HB (Merck) en calidad de control. Para esto se emplean 45 ratones BalbC C3H hembra de 5-6 semanas divididos en 5 grupos experimentales de 9 individuos: Grupo A: agujas inyectables recién obtenidas; Grupo B: agujas inyectables almacenadas 1 mes a 4°C; Grupo C: agujas inyectables almacenadas 1 mes a 37°C; Grupo D: vacuna Recombivax HB, control; Grupo E: vacuna Recombivax HB almacenada 1 mes a 37°C. Se aplican los tratamientos correspondientes a cada grupo mediante implantación de las agujas inyectables o inyección intraperitoneal. Tras 28 días se toman muestras de sangre de los animales para la determinación de los niveles del anticuerpo HBsAc en el suero mediante un kit de ELISA comercial. Para todos los grupos experimentales se demuestra seroprotección, determinada por niveles de anticuerpo superiores a 10 U/l. Los niveles de HBsAc en los grupos tratados con agujas inyectables no se diferencian significativamente del grupo control. No se observan diferencias significativas entre los grupos tratados con agujas conservadas a 4 y a 37°C, pero si entre los grupos tratados con la vacuna Recombivax HB conservada a 4°C y 1 mes a 37°C. Los niveles de HBsAc encontrados para cada grupo experimental están recogidos en la Tabla 2.

35 TABLA 2

Muestra	Título de HBsAc (U/l)	Desv. Estandar (IU/L)
40 Grupo A	43	8
Grupo B	36	8
45 Grupo C	38	6
Grupo D	41	8
Grupo E	21	6

### 50 Ejemplo 8

#### *Agujas inyectables incorporando una pieza monolítica conteniendo el medicamento*

55 Se preformulan polvos mediante “spray drying” con una composición final de 90% trehalosa, 9% lactato cálcico, 1% de polivinilpirrolidona y 100 mU/g de β-galactosidasa como modelo de medicamento.

El polvo se prensa a 50 MPa en un molde de acero en forma de barras de 1,5x1,5x10 mm. Las barras así obtenidas se insertan en tubos de teflón de 2,2 mm de diámetro interior y 12 mm de longitud. Se prepara una disolución de policaprolactona al 10% en cianoacrilato de metilo y con auxilio de una aguja hipodérmica se rellenan los tubos de teflón conteniendo las barras de polvo prensado relleno toda la holgura entre las barras y las paredes de los tubos de teflón. Se deja polimerizar durante 24h. Se extraen las agujas inyectables cilíndricas de 12 mm de largo y 2,1 mm de diámetro y se incuban en seco a 4 y 45°C durante 4 semanas para determinar la estabilidad conferida a la β-galactosidasa. Tras la incubación, las agujas se incuban a 37°C en 5 mL de suero fisiológico tamponado (pH 7,4) durante 7 días al cabo de los cuales se libera el 92 ± 4% de la actividad β-galactosidasa, determinado por el método colorimétrico de reacción con X-Gal y por comparación con la coloración desarrollada por una barra de polvo prensada incubada en las mismas condiciones que las agujas.

## ES 2 362 525 A1

### Ejemplo 9

*Aguja inyectable de poli(vinilpirrolidona)-ácido poli(láctico-co-glicólico) fabricada mediante un procedimiento de extrusión y autopolimerización*

5 Para el componente sólido, se pesan 427 mg de ácido poli(láctico-co-glicólico) 50:50, 7 mg de peróxido de benzoi-  
lo, 300 mg de hidroxapatita y 49 mg de Azul de Coomassie R-250 como modelo de medicamento, y se mezclan bien  
los polvos con una espátula. Para el componente líquido, se pesan 107 mg de N-vinil-2-pirrolidona y 107 mg de ácido  
10 acrílico. Se añaden 3 mg de alcohol N,N-dimetilamino bencílico, y se mezclan bien. Se mezclan los componentes  
sólido y líquido hasta formar una pasta homogénea, fluida e inyectable. Se carga la pasta en la cámara de una mini-  
extrusora de alto torque refrigerada a  $(10 \pm 2)$  °C, se cierra herméticamente y se hace vacío (0,066 atm). Se extruye la  
pasta a través de una boquilla múltiple con orificios de 0,84 mm de diámetro. Los hilos del material extruido se colo-  
can en la estufa de vacío a 37°C y se deja polimerizar durante la noche. Se corta en secciones de 3-4 mm de longitud.  
15 Las agujas inyectables así obtenidas poseen la rigidez y resistencia requeridas para traspasar la piel de un cerdo en la  
dirección normal y alojarse en el tejido subcutáneo inyectadas mediante un sencillo dispositivo empujador o inyector.  
Se recolectaron los sitios inyectados a los 3 días de la inyección y las biopsias de las muestras de tejido conteniendo  
las agujas se fijaron en formalina tamponada durante 24 h y luego se sumergieron en tampón de fosfato de pH 7,4,  
observándose coloración azul en el tejido alrededor de las agujas debido a la liberación del medicamento modelo y su  
reacción con la proteína existente en el tejido.

### Ejemplo 10

*Aguja inyectable de poli(vinilpirrolidona)-ácido poliacrílico-polimetacrilato de dimetilaminoetilo) fabricada median-  
te un procedimiento de extrusión y fotopolimerización*

25 Se mezclan 400 mg de polivinilpirrolidona, 260 mg de hidroxapatita, y 100 mg de microesferas de 1-10  $\mu\text{m}$   
de diámetro preparadas mediante "spray drying" y conteniendo 75% de trehalosa, 18,8% de lactato de calcio, 3,4%  
de albúmina de suero bovino (BSA), 1,9% de Pluronic F-68 y 0,4% de  $\beta$ -galactosidasa (151 U/mg) como modelo  
de medicamento. Por otra parte se mezclan 10 mg de caforquinona como iniciador, 120 mg de ácido acrílico como  
30 monómero, y 120 mg de metacrilato de 2-(dimetilamino)etilo como catalizador. Los componentes sólido y líquido  
se mezclan íntimamente para dar lugar a una pasta homogénea, fluida e inyectable. La pasta se alimenta a la cámara  
de una bomba de jeringa de alta presión provista de una aguja de 0,686 mm de diámetro interior. En el extremo  
de la aguja se inserta un tubo transparente de silicona de 0,8 mm de diámetro interior. Se inyecta la pasta en el  
interior de la manguera de silicona y se polimeriza por irradiación con luz halógena filtrada ( $\lambda \approx 440\text{-}480$  nm; 1400  
35 mW/cm<sup>2</sup>) durante 10 min. La manguera conteniendo el material polimerizado se corta en secciones de 3-4 mm de  
longitud.

Las secciones de tubo de silicona con las agujas inyectables contenidas en su interior se colocan en un sencillo  
dispositivo empujador o inyector especialmente diseñado para este fin y se comprueba que poseen la dureza y rigidez  
40 requeridas para romper la piel de un cerdo en la dirección normal y alojarse en el tejido subcutáneo cuando son  
inyectadas mediante un sencillo dispositivo empujador o inyector.

Algunas agujas incubadas en 5 ml de suero fisiológico tamponado (pH 7,4) a 37°C durante 3 días, demuestran la  
liberación del medicamento modelo al suero mediante ensayo con X-Gal y la formación del correspondiente color  
45 azul.

### Ejemplo 11

*Aguja inyectable de poli(cianoacrilato de metilo)-ácido poli(láctico-co-glicólico) fabricada mediante un procedimien-  
to de troquelado*

55 Mediante "spray drying" se preformulan microesferas de 1-10  $\mu\text{m}$  de composición 75,6% trehalosa, 21,6% lactato  
cálcico, 2,2% de Pluronic F127 y 0,6% de albúmina de suero bovino como modelo de medicamento. Asimismo, se  
prepara una disolución de 140 mg de ácido poli(láctico-co-glicólico) 50:50 en 450 mg de acetato de etilo y 1800  
mg de cianoacrilato de etilo y se añaden 500 mg de las microesferas preformuladas y se mezcla y homogeneiza. La  
mezcla resultante se vierte en una placa Petri perfectamente horizontal y se deja polimerizar durante 24 h. Se obtiene  
una lámina de aproximadamente 1,5 mm de espesor. Mediante una prensa manual y un molde y punzón adecuados  
se troquelean agujas de sección cuadrada de dimensiones 1,5x1,5x6 mm y con la dureza requerida para romper la piel  
60 de un cerdo en la dirección normal y alojarse en el tejido subcutáneo cuando son inyectadas mediante un sencillo  
dispositivo inyector.

El perfil de liberación de albúmina de suero bovino en 100  $\mu\text{L}$  de suero salino tamponado (pH 7,4) a 37°C a partir  
de las agujas se determinó colorimétricamente con azul de Coomassie G-250 (reactivo de Bradford) a 595 nm y se  
encontró que a las 24 horas de incubación se había liberado el 40% de la albúmina de suero bovino inicialmente  
65 contenida en la aguja.

## ES 2 362 525 A1

### Ejemplo 12

*Aguja inyectable de poli(cianoacrilato de metilo)-ácido poli(láctico-co-glicólico) fabricada mediante un procedimiento de prensado impregnación y autopolimerización*

5 Se mezclan en mortero 430 mg de ácido poli(láctico-co-glicólico) 50:50, 300 mg de hidroxiapatita y 50 mg de Azul de Coomassie R-250 como modelo de medicamento. Mediante una prensa manual y un molde y punzón adecuados se prensan agujas de sección cuadrada de dimensiones 1,5x1,5x6 mm. Las agujas se impregnan con una disolución de cianoacrilato de etilo en acetato de etilo 1:1 y se dejan secar y polimerizar durante 24 h. Se obtienen agujas  
10 inyectables de sección cuadradas, que bajo la acción de un impulso normal aplicado mediante un sencillo inyector pueden ser inyectadas a una profundidad de  $5 \pm 2$  mm en tejido subcutáneo de cerdo. Las biopsias de tejido subcutáneo conteniendo las agujas insertadas se fijaron en formalina tamponada durante 24 h y luego se sumergieron en tampón de fosfato de pH 7,4, observándose coloración azul en el tejido alrededor de las agujas debido a la liberación del medicamento modelo y su reacción con la proteína existente en el tejido.

### 15 Ejemplo 13

*Agujas inyectables que incorporan agentes adyuvantes que modulan la respuesta inmune*

20 Se preformula un polvo, con un tamaño de partícula entre 1 y 10  $\mu\text{m}$ , mediante “*spray-dry*” y una composición final de 90,5% trehalosa, 2% polivinilpirrolidona, y 7,5% de antígeno de superficie de Hepatitis B (HBsAg) como modelo de medicamento.

25 Se disuelven 140 mg de ácido poli(láctico-co-glicólico) 50:50 y 3,5 mg de canforquinona en una mezcla de 650 mg de ácido acrílico, 970 mg de diacrilato de dietilenglicol y 180 mg de metacrilato de (2-dimetilamino)etilo y alternativamente 1 mg de un oligonucleótido sintético conteniendo CpG como agente adyuvante. Se mezclan íntimamente 500 mg de polvo preformulado con la disolución de monómeros y la mezcla se inyecta en un tubo de silicona transparente de 1 mm de diámetro interior. La mezcla se fotopolimeriza mediante irradiación con una lámpara azul-violeta durante  
30 10 minutos. El tubo de silicona con el material polimerizado se corta en secciones de 10 mm de longitud, de los cuales se extraen las agujas inyectables sólidas.

35 Se compara la inmunogenicidad de agujas sin y con adyuvante recién preparadas, con la vacuna Recombivax HB (Merck) en calidad de control. Para esto se emplean 27 ratones BalbC C3H hembra de 5-6 semanas divididos en 3 grupos experimentales de 9 individuos: Grupo A: agujas inyectables sin coadyuvante recién obtenidas; Grupo B: agujas inyectables con adyuvante recién obtenidas, Grupo C: vacuna Recombivax HB, control. Se aplican los tratamientos correspondientes a cada grupo mediante inyección intraperitoneal. Tras 28 días se toman muestras de sangre de los animales para la determinación de los niveles del anticuerpo HBsAc en el suero mediante un kit de ELISA comercial. Para todos los grupos experimentales se demuestra seroprotección, determinada por niveles de anticuerpo superiores a  
40 10 U/l. El nivel de HBsAc en el grupo tratado con agujas inyectables sin adyuvante no se diferencia significativamente del grupo control. El nivel de HBsAc en el grupo tratado con agujas inyectables con adyuvante es significativamente mayor que el del grupo tratado con agujas inyectables sin coadyuvante. Los niveles de HBsAc encontrados para cada grupo experimental están recogidos en la Tabla 3.

45 TABLA 3

Muestra	Título de HBsAc (U/l)	Desv. Estandar (U/l)
50 Grupo A	39,6	8,6
Grupo B	60,3	7,4
55 Grupo C	40,4	6,5

60

65

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Aguja inyectable que contiene una matriz polimérica que incorpora al menos un medicamento durante su polimerización.
2. Aguja inyectable según la reivindicación 1 en la que la matriz polimérica resultante del proceso de polimerización supone al menos un 20% de la masa total de la aguja.
- 10 3. Aguja inyectable según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en la que la matriz polimérica es al menos parcialmente biodegradable.
4. Aguja inyectable según cualquiera de la reivindicaciones 1 a 3, en la que la matriz polimérica esta constituida por un polímero de adición.
- 15 5. Aguja inyectable según la reivindicación 4, en la que el polímero de adición es del tipo aniónico.
6. Aguja inyectable según la reivindicación 5, en la que el polímero de adición aniónica es un policianoacrilato.
- 20 7. Aguja inyectable según la reivindicación 6, en la que el policianoacrilato esta seleccionando entre uno o varios de los policianoacrilatos de alquilo.
8. Aguja inyectable según la reivindicación 7, en la que el grupo alquilo es un metilo, etilo, butilo, octilo, o cualquiera de sus combinaciones.
- 25 9. Aguja inyectable según la reivindicación 4, en la que el polímero de adición es del tipo radicalico.
10. Aguja inyectable según la reivindicación 9, en la que el polímero de adición radicalica se selecciona de la lista que comprende: poliacrilato, polimetacrilato, polivinilo, o cualquiera de sus combinaciones.
- 30 11. Aguja inyectable según la reivindicación 10, en la que el poliacrilato se selecciona de la lista que comprende: ácido poliacrílico, poliacrilamida, poli-N-isopropilacrilamida, poliacrilato alcalino, poliacrilato alcalino-terreo, poliacrilato de amonio, o cualquiera de sus combinaciones.
- 35 12. Aguja inyectable según la reivindicación 10, en la que el polimetacrilato se selecciona de la lista que comprende: ácido polimetacrílico, polimetacrilato alcalino, polimetacrilato alcalino-terreo, polimetacrilato de amonio, polimetacrilato de 2-hidroxipropilo, polimetacrilato de (2-dimetilamino)etilo, polimetacrilato de 1-glicerol, polimetacrilamida, o cualquiera de sus combinaciones.
- 40 13. Aguja inyectable según la reivindicación 10, en la que el polivinilo es poli-N-vinilpirrolidona.
14. Aguja inyectable según la reivindicación 4 en la que la matriz polimérica esta constituida por un polímero de adición originado por monómeros monofuncionales.
- 45 15. Aguja inyectable según la reivindicación 14 en la que el polímero originado por la polimerización de monómeros monofuncionales es un policianoacrilato, poliacrilato, polimetacrilatos, un policéntrico o cualquiera de sus combinaciones.
- 50 16. Aguja inyectable según la reivindicación 4, en la que la matriz polimérica esta constituida por un polímero de adición originado por monómeros multifuncionales.
17. Aguja inyectable según la reivindicación 16 en la que el polímero originado por la polimerización de monómeros multifuncionales es un polidiacrilato, politriacrilato, polidimetacrilato, un politrimetacrilato o cualquiera de sus combinaciones.
- 55 18. Aguja inyectable según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 que contiene polímeros de condensación.
19. Aguja inyectable según la reivindicación 18 en la que los polímeros de condensación se seleccionan de la lista que comprende: ácido poliláctico, ácido poliglicólico, copolímero de ácido láctico y glicólico, policaprolactona, polietilenglicol, ácido polihidroxibutírico, ácido polivalérico, copolímeros de ácido hidroxibutírico y ácido valérico, o cualquiera de sus combinaciones.
- 60 20. Aguja inyectable según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 que contiene polímeros de origen natural.
- 65 21. Aguja inyectable según la reivindicación 20 en la que los polímeros de origen natural se seleccionan de la lista que comprende: celulosa, quitosano, almidón, colágeno, fibronectina, ácido hialurónico, guar, agar, xantano, agarosa, ácido algínico, alginatos, los derivados de cualquiera de los polímeros de origen natural anteriores, o cualquiera de sus combinaciones.

## ES 2 362 525 A1

22. Aguja inyectable según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 que contiene agentes que contribuyen a una mayor dureza o rigidez.

23. Aguja inyectable según la reivindicación 22 en la que los agentes que contribuyen a una mayor dureza o rigidez se seleccionan de la lista que comprende: óxidos metálicos, biovidrios de composición variada, sales de calcio, sales de carbonatos, sales de fosfatos, silicatos, aluminatos, circonatos u otros metales, o cualquiera de sus combinaciones.

24. Aguja inyectable según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23 que contiene agentes que contribuyen a una mayor respuesta inmune.

25. Aguja inyectable según la reivindicación 24 en la que los agentes que contribuyen a una mayor respuesta inmune se seleccionan de la lista que comprende: fosfato e hidróxido de aluminio, fosfato de calcio, saponinas, proteosomas, complejos inmunoestimulantes (ISCom), ácido micólico y micolatos, avridina, vitamina A, vitamina E, DDA, muramil dipéptido y tripéptido, lípido A monofosforilado, dimicolato de trehalosa, oligodeoxinucleotidos con motivos CpG, liposomas, citocinas, glucanos, dextranas, lentinanos, glucomanos, galactomananos, acemanano, interferón, interleucinas, virosomas, toxinas bacterianas, levamisol, o cualquiera de sus combinaciones.

26. Aguja inyectable según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25 en la que el medicamento esta en disolución sólida en la matriz polimérica.

27. Aguja inyectable según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25 en la que el medicamento esta contenido en partículas o gránulos en la matriz polimérica.

28. Aguja inyectable según la reivindicación 27 en la que las partículas o gránulos están totalmente constituidas por medicamento.

29. Aguja inyectable según la reivindicación 27 en la que las partículas o gránulos contienen también agentes estabilizantes, adyuvantes, y/o surfactantes.

30. Aguja inyectable según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25 en la que el medicamento esta en forma de un monolito incorporado en la matriz polimérica.

31. Aguja inyectable según la reivindicación 30 en la que el monolito contiene además agentes estabilizantes, adyuvantes, y/o surfactantes.

32. Método de fabricación de agujas inyectables según cualquiera de las reivindicaciones anteriores 1 a 31 que implica una reacción de polimerización.

33. Método de fabricación de agujas inyectables según la reivindicación 32 en la que la reacción de polimerización es una poliadición.

34. Método de fabricación de agujas inyectables según la reivindicación 33 en la que se incorporan a la reacción de poliadición un iniciador y un catalizador.

35. Método de fabricación de agujas inyectables según la reivindicación 34 en la que la iniciación y catálisis de la reacción de poliadición es química.

36. Método de fabricación de agujas inyectables según la reivindicación 34 en la que la iniciación y catálisis de la reacción de poliadición es fotoquímica.

37. Método de fabricación de agujas inyectables según cualquiera de las reivindicaciones 32 a 36 en la que la reacción de polimerización se lleva a cabo durante la conformación de la aguja inyectable.

38. Método de fabricación de agujas inyectables según cualquiera de las reivindicaciones 32 a 37 **caracterizado** por la disolución del medicamento en un monómero que se polimeriza.

39. Método de fabricación de agujas inyectables según cualquiera de las reivindicaciones 32 a 37 **caracterizado** por la dispersión del medicamento en un monómero que se polimeriza.

40. Método de fabricación de agujas inyectables según cualquiera de las reivindicaciones 32 a 37 **caracterizado** por la dispersión de partículas que contienen el medicamento en un monómero que se polimeriza.

41. Método de fabricación según cualquiera de las reivindicaciones 32 a 40 **caracterizado** porque el monómero disuelve o dispersa además uno o varios polímeros.

42. Método de fabricación de agujas inyectables según cualquiera de las reivindicaciones 32 a 41 **caracterizado** por el empleo de un disolvente volátil para facilitar la disolución del medicamento y/o los polímeros.

## ES 2 362 525 A1

43. Método de fabricación de agujas inyectables según cualquiera de las reivindicaciones 32 a 42 **caracterizado** por la incorporación de agentes que contribuyen a una mayor dureza o rigidez.

5 44. Método de fabricación de agujas inyectables según cualquiera de las reivindicaciones 32 a 43 **caracterizado** por la incorporación de agentes potenciadores de la respuesta inmune.

45. Método de fabricación de agujas inyectables según cualquiera de las reivindicaciones 32 a 44 **caracterizado** porque la polimerización y conformación se lleva a cabo en un molde.

10 46. Método de fabricación de agujas inyectables según la reivindicación 45 **caracterizado** porque el molde conteniendo la aguja se carga directamente en un dispositivo empujador o inyector para la administración subcutánea de la aguja inyectable.

15 47. Método de fabricación de agujas inyectables según cualquiera de las reivindicaciones 32 a 46 **caracterizado** porque la polimerización y conformación se lleva a cabo mediante extrusión.

48. Conjunto que comprende una aguja inyectable según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 31 o fabricadas según cualquiera de las reivindicaciones 32 a 47, y un dispositivo empujador o inyector.

20 49. Uso de una aguja inyectable según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 31 o fabricadas según cualquiera de las reivindicaciones 32 a 47, o del conjunto según la reivindicación 48, en la elaboración de un medicamento.

25 50. Uso de una aguja inyectable según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 31 o fabricadas según cualquiera de las reivindicaciones 32 a 47, o del conjunto según la reivindicación 48, en la elaboración de un medicamento para administración subcutánea.

30

35

40

45

50

55

60

65



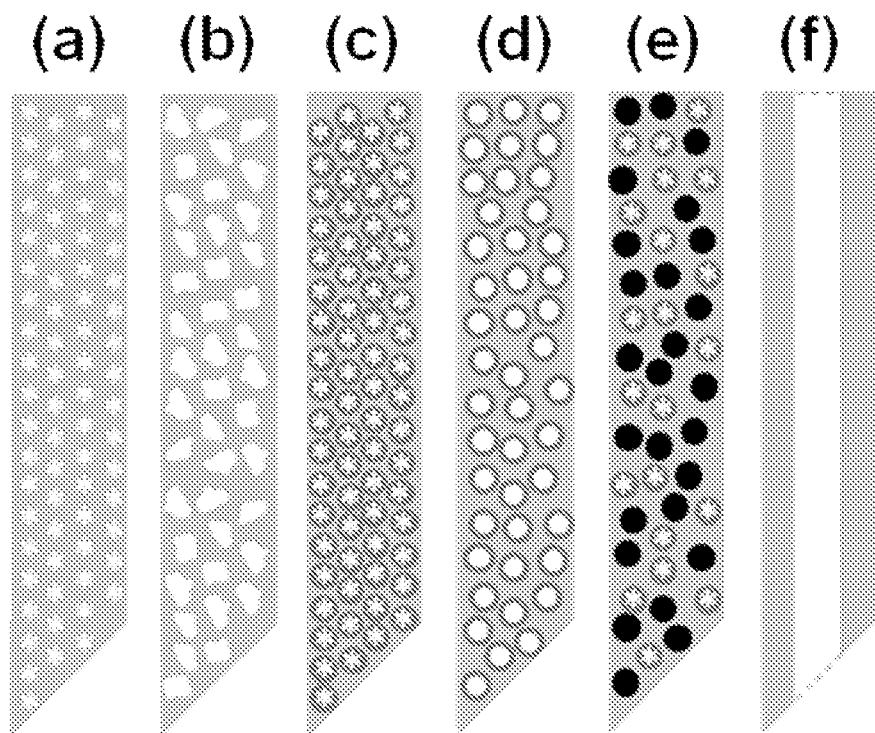


FIG. 1

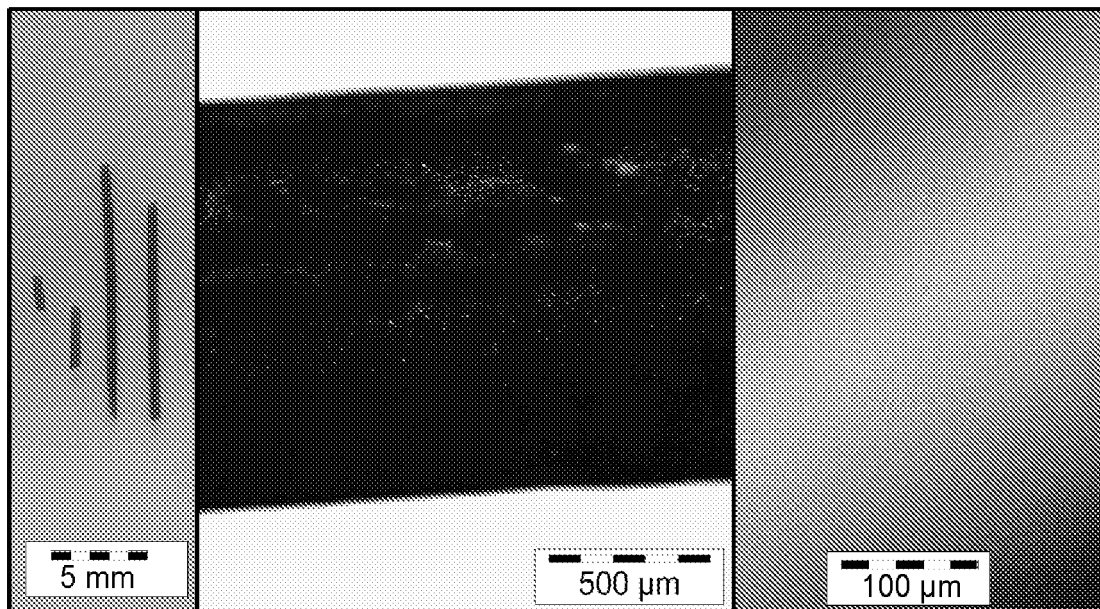


FIG. 2(a)

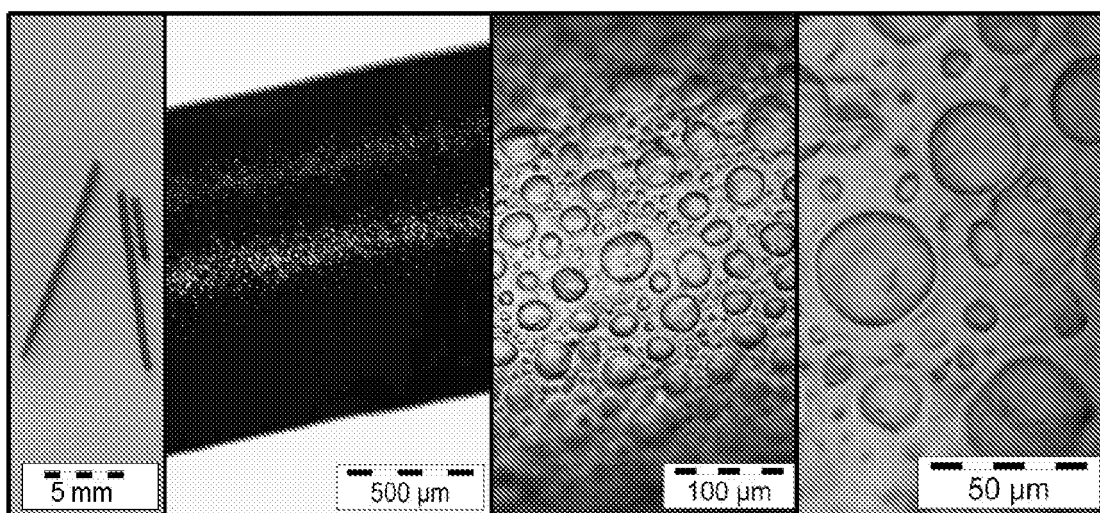


FIG. 2(b)

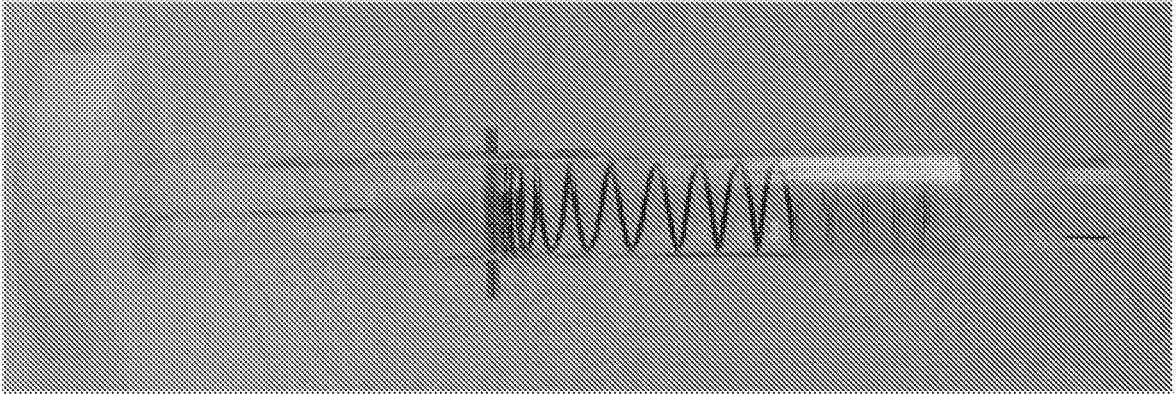


FIG. 3(a)

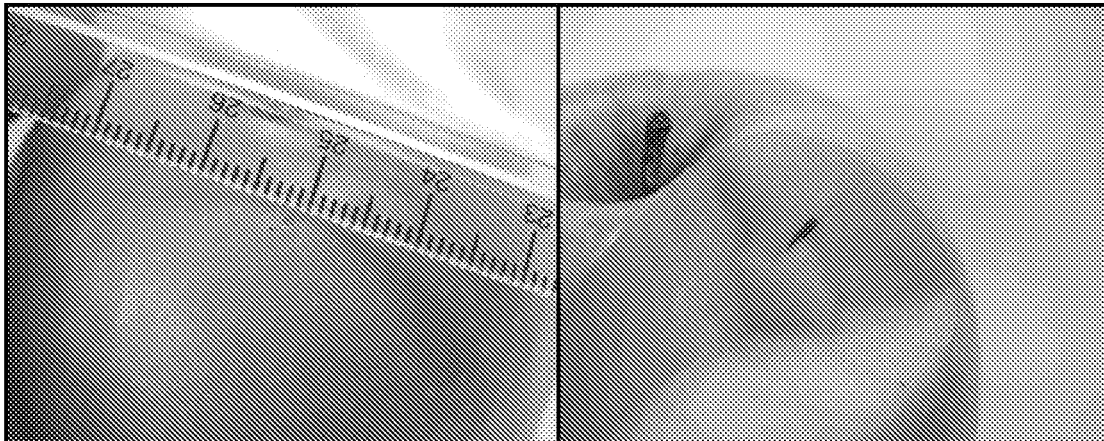


FIG. 3(b)

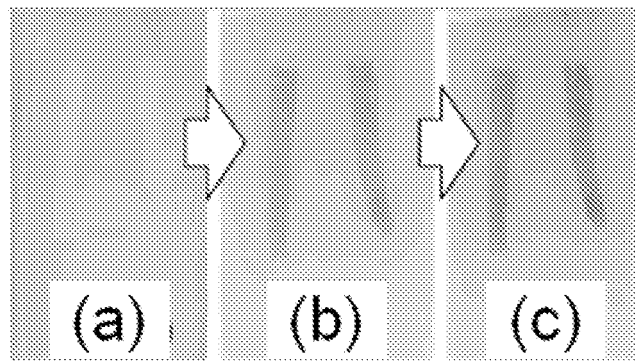


FIG. 4



OFICINA ESPAÑOLA  
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

②① N.º solicitud: 200930820

②② Fecha de presentación de la solicitud: 08.10.2009

③② Fecha de prioridad:

## INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤① Int. Cl.: **A61K9/00** (2006.01)  
**A61K39/00** (2006.01)

### DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	GB 2091554 (MITSUI TOATSU CHEMICALS) 04.08.1982, todo el documento, en especial página 2, líneas 39-44; ejemplos 4,5.	1-8,18,19,22-26,32-35,37-45,49-50
X	US 3857932 (SHEPHERD, T.H. & GOULD, F.E.) 31.12.1974, todo el documento, en especial columna 3, líneas 53-63; columna 4, líneas 3-16; ejemplos 2,4; reivindicaciones.	1-3,9-12,14-17,22-26,30,32-39,43-45,49-50
X	WO 2007030477 (THERAJECT, INC.) 15.03.2007, todo el documento en especial página 11, líneas 13 – página 12, línea 16; página 15, línea 22 – página 16, línea 20; reivindicaciones 9,10,12.	1-3,9-11,13,20-21,27-29,49-50
X	US 4855134 A (YAMAHIRA YOSHIYA , y col.) 08.08.1989, todo el documento en especial ejemplos 8,11.	1-3,20-21,46,48

#### Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

#### El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe  
21.06.2011

Examinador  
E. Albarrán Gómez

Página  
1/5

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

A61K

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, EMBASE, MEDLINE

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 21.06.2011

#### Declaración

<b>Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)</b>	Reivindicaciones 22-25, 43, 44, 47	<b>SI</b>
	Reivindicaciones 1-21, 26-42, 45, 46, 48-50	<b>NO</b>
<b>Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)</b>	Reivindicaciones	<b>SI</b>
	Reivindicaciones 1-50	<b>NO</b>

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

#### Base de la Opinión.-

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

**1. Documentos considerados.-**

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	GB 2091554 (MITSUI TOATSU CHEMICALS)	04.08.1982
D02	US 3857932 (SHEPHERD, T.H. & GOULD, F.E.)	31.12.1974
D03	WO 2007030477 (THERAJEKT, INC.)	15.03.2007
D04	US 4855134 A (YAMAHIRA YOSHIYA , y col.)	08.08.1989

**2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración**

La presente invención se refiere a formulaciones de medicamentos para su administración en forma de agujas percutáneas con la forma, dureza y rigidez adecuadas para ser inyectadas en el tejido subcutáneo mediante sencillos dispositivos empujadores o inyectoros. Estas agujas son fabricadas de forma que una matriz polimérica incorpora el medicamento durante el proceso de polimerización. Los polímeros que contienen estas agujas son policianoacrilatos de alquilo, polímeros de ácido acrílico, metacrílico, N-vinil-2-pirrolidona, diacrilato, triacrilato, dimetacrilato, combinaciones de los mismos, polímeros de condensación tipo ácido poliláctico, ácido poliglicólico, copolímero de ácido láctico y glicólico, policaprolactona, ... y polímeros de origen natural como celulosa, quitosano, almidón, colágeno...El medicamento se incorpora en la matriz polimérica en forma de disolución, adsorbido en partículas o gránulos, constituyendo partículas o gránulos, o en forma de monolito dentro de la matriz polimérica. Estas formulaciones también contienen agentes que contribuyen a la dureza y rigidez de las agujas y agentes que estimulan la respuesta inmune.

Se llama la atención del solicitante sobre la falta de claridad de la reivindicación 1 de la presente solicitud, en la que se caracteriza la aguja inyectable por su procedimiento de obtención: "aguja inyectable que contiene una matriz polimérica que incorpora al menos un medicamento durante su polimerización".

El documento D01 se refiere medicamentos moldeados en forma de varillas o agujas capaces de penetrar en el cuerpo vivo que comprenden la mezcla de un material de alto peso molecular absorbible en el cuerpo y uno o varios principios activos. En la página 2, líneas 39 a 41, se menciona la posibilidad de mezclar los monómeros de alto peso molecular con el medicamento, cargar la mezcla en el molde y llevar a cabo la polimerización. El material de alto peso molecular que se utiliza es seleccionado entre ácido poliglicólico, ácido poliláctico, mezcla de los mismos y polialquilcianoacrilatos. El ejemplo 4 describe la mezcla del monómero cianoacrilato de etilo con el medicamento 5-fluoracilo, obteniéndose unas varillas de 1mm de diámetro y 1cm de longitud. En el ejemplo 5 se obtienen agujas con 2 mm de diámetro y 1 cm de longitud que contienen polímeros de ácido glicólico y ácido láctico.

Por lo tanto, se considera que las reivindicaciones 1-8, 18, 19, 26, 32-35, 37-42, 45, 49-50 de la presente solicitud carecen de novedad (Art. 6.1. LP 11/1986).

El documento D02 tiene por objeto una forma galénica sólida para implantación subcutánea *in vivo* que contiene una sustancia terapéuticamente activa y un polímero hidrofílico de acrilato o metacrilato. En la columna 3, líneas 53-63, se dice que el proceso de polimerización continúa hasta la formación de una formulación sólida con o sin el principio activo atrapado en su interior. El ejemplo 2 de la columna 6, describe el procedimiento de obtención de una presentación galénica sólida de forma cilíndrica por adición de metacrilato y dimetacrilato a una solución de noretandrolona, esta mezcla se vierte en cilindros y se polimeriza, posteriormente se retira el molde y el cilindro resultante se utiliza para implantación *in vivo* en animales de forma que se produce una liberación prolongada del principio activo. El ejemplo 4 describe otra forma de realización en la que el principio activo está en el interior de un cilindro rodeado por la matriz polimérica. En este documento se utilizan catalizadores químicos de la polimerización como ter-butil peroxoato y percarbonato de isopropilo, aunque también se menciona luz ultravioleta o rayos gamma como catalizadores (columna 4, líneas 3-16)

En consecuencia, se considera que las reivindicaciones 1-3,9-12,14-17, 26, 30, 32-39, 45, 49-50 de la presente solicitud carecen de novedad (Art. 6.1. LP 11/1986).

El documento D03 tiene por objeto el método de preparación de una micro-aguja o perforador de liberación transdérmica que contiene el medicamento en su punta o en la superficie de la misma, en forma de partículas o adsorbido en la superficie de partículas inertes, en una matriz que se disuelve en contacto con el cuerpo del paciente. Esta matriz puede estar formada por polímeros derivados de celulosa, polivinilpirrolidona, ácido poliacrílico, dextrina, dextrano, mono y polisacáridos, polialcohol, gelatina, goma arábiga, alginato, quitosán, ciclodextrina, y otros polímeros naturales y sintéticos o combinaciones de los mismos (página 11, líneas 13-20). El procedimiento implica las etapas de combinar el medicamento con la matriz, verterlo en el molde de la micro-aguja, centrifugar de modo que el medicamento se desplace a la punta o a la superficie de la punta, secar y separar la micro-aguja del molde (reivindicación 9). Estas micro-agujas son adecuadas para la administración de vacunas (página 15, línea 22-página 16, línea 20; reivindicación 10), proteínas (reivindicación 12).



Por lo tanto, se considera que las reivindicaciones 1-3, 9-11, 13, 20-21, 27-29, 49-50 de la presente solicitud carecen de novedad (Art. 6.1. LP 11/1986).

El documento D04 se refiere a una preparación de liberación sostenida de indometacina o interferon que comprende la mezcla de estos principios activos con excipientes biodegradables farmacéuticamente aceptables tipo colágeno, gelatina o mezcla de los mismos. Los ejemplos 8 y 11 describen su preparación en forma de agujas. Estas agujas de diámetro entre 0,5 mm y 1.5 mm y longitud entre 5-15 mm pueden ser insertadas en el cuerpo (columna 4, líneas 35-47).

Por lo tanto, se considera que las reivindicaciones 1-3, 20-21, 46 y 48 de la presente solicitud carecen de novedad (Art. 6.1. LP 11/1986).

Respecto a la adición de agentes que contribuyan a una mayor dureza o rigidez o a una mayor respuesta inmune en el caso de las vacunas, o el procedimiento de preparación de estas agujas por extrusión se considera obvio para un experto en la materia.

En consecuencia, se considera que las reivindicaciones 22-25, 43, 44 y 47 carecen de actividad inventiva (Art. 8.1. LP 11/1986).